

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

1020

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe, Hugues HERITIER

Né le 5 Avril 1939 à Hanoï (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE DEUX NOUVEAUX CAS
D'HYPOKALIEMIE SECONDAIRE
A L'INGESTION DE RÉGLISSE

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe, Hugues HERITIER

Né le 5 avril 1939 à Hanoï (Tonkin)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

A PROPOS DE DEUX NOUVEAUX CAS D'HYPOKALIEMIE

SECONDAIRE A L'INGESTION DE REGLISSE

-:-

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970



A ma MERE

Madame le Docteur France HERITIER

A mon PERE

Le colonel HERITIER

A mes parrain et marraine

le Docteur METAIS

Mme Jeannette OSTIER

A ma famille

A mes amis

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Hommage de mon profond
respect

A Monsieur le Docteur Henry MAMOU

Ancien chef de clinique à la Faculté
de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et qui m'a tou-
jours prodigué ses conseils
affectueux

Témoignage de profonde recon-
naissance et de respectueux
dévouement

A PROPOS DE DEUX NOUVEAUX CAS
D'HYPOKALIEMIE SECONDAIRE
A L'INGESTION DE REGLISSE

-:-

I - Introduction

-;-

Les substances végétales les plus anodines, que l'on a coutume d'utiliser sans restriction dans l'alimentation, dans les recettes médicamenteuses familiales, peuvent dans certaines circonstances devenir très sérieusement nocives, soit du fait d'un abus de leur consommation, soit du fait d'une perturbation de leur élimination par des émonctoires pathologiques, soit encore du fait d'une susceptibilité individuelle généralement difficile à expliquer.

Depuis quelques années, des cas d'intoxications par la réglisse sont signalés, d'autant plus alarmants qu'ils comportent des accidents hypokaliémiques dont la cause risque d'être méconnue. Nous avons eu la bonne fortune, auprès de Monsieur le Docteur MAMOU, à qui nous voudrions ici exprimer notre reconnaissance pour ses précieux conseils, d'observer deux cas de syncopes et de perturbations musculaires d'allure tétanique, concernant des sujets jeunes et bien portants, dont le seul tort avait été d'ingérer des quantités importantes, de l'ordre de deux litres par jour, de la boisson dite coco, mise à leur disposition par des dirigeants soucieux d'éviter la prise de liquides plus ou moins alcoolisés. Nous versions ces deux nouvelles observations dans un dossier déjà important, pensant que l'attention doit être attirée sur ce type de complications assez inattendues de la prise d'une

boisson réputée anodine. Mais à côté de cet intérêt pratique, les accidents hypokaliémiques de la réglisse offrent un intérêt théorique particulier, surtout depuis que l'on a pu rapprocher leur profil humoral de celui d'un hyperaldostéronisme de CONN. On est ainsi arrivé à parler de propriétés "DOCA-like" de la réglisse, plus exactement de son principe actif glycyrrhizine qui donne par hydroly-sation l'acide glycyrréthinique, dont la structure est proche de celle d'un stéroïde.

Qu'il s'agisse de boissons, coco, anthésite, de confiseries, de pastilles, ou même de prescriptions magistrales, la réglisse peut donc perdre son caractère innocent et déclencher des complications très sévères. Sa responsabilité est bien établie, puisque chaque fois les circonstances étiologiques comportent l'ingestion de réglisse sous l'une de ses formes et un syndrome qui s'il connaît des variantes cliniques, reste bien caractérisé sur le plan biologique. Il y a donc lieu de rechercher d'abord dans quelles circonstances de tels accidents peuvent survenir, abus de l'ingestion de préparations contenant la réglisse dans certains cas, mais parfois aussi dans cette notion d'abus; lorsque le malade n'a ingéré que des quantités modérées, d'autres facteurs adjuvants ou favorisants sont alors à rechercher: médicaments associés, potentialisant l'action hormonale, troubles fonctionnels des émonctoires, sensibilité individuelle, qui permettent à des doses d'une parfaite innocuité de devenir nocive.

ensuite, par quel mécanisme va se constituer le tableau clinique, le plus souvent dominé par l'hypertension artérielle - ce que nous n'avons pas observé chez nos malades - mais réalisant par ailleurs un syndrome d'hyperaldostéronisme tel qu'il a été décrit par CONN, qu'il s'agisse de l'aspect clinique, de l'as-

pect biologique, mais aussi de l'aspect chimique des substances en cause.

Tout nous incitait donc à consacrer notre thèse à ces deux nouvelles observations. Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail suivant:

- tout d'abord un "Historique" rappellera les étapes de l'utilisation de la réglisse en tant qu'aliment et en tant que médicament.

- puis nous exposerons nos deux "Observations", ce qui, en nous appuyant sur elles mais aussi sur les cas antérieurement publiés nous permettra d'envisager les diverses "Formes cliniques" de l'intoxication, nous en décrirons ensuite le "Syndrome biologique", très caractéristique malgré la diversité de ses expressions; nous aborderons alors la "Physiopathogénie" des accidents observés, en rappelant ce qu'est le métabolisme du potassium, normal et perturbé dans l'hypokaliémie qui nous occupe; nous verrons l'importance des perturbations hydro-électrolytiques, expliquées par l'action pseudo-humorale, DOCA like de la réglisse dont empiriquement on avait déjà jugé l'action thérapeutique intéressante dans la maladie d'Addison, et par les analogies de structure chimique entre glycyrrhizine et stéroïdes, en particulier désoxycorticostérone. Nous ne manquerons pas également d'évoquer la possibilité de l'intervention de certains facteurs favorisants, éthylisme, états psychiatriques, en particulier comportant une potomanie. Il nous restera alors à établir les bases du "Diagnostic" et du "Traitement" de cette intoxication d'un nouveau genre dont nous espérons montrer tout l'intérêt.

II - Historique

-:-

La réglisse officinale est extraite de Glycyrrhizaglabre, une légumineuse ayant des racines rhizomateuses utilisées comme friandise: c'est le "bois de réglisse" cher aux enfants. Il est vendu dans le commerce en bâtonnets de un centimètre de diamètre en moyenne, coupés, eux aussi selon une longueur de un à dix centimètres. Naguère encore on les présentait en petits fagots, dont on a pu voir des amoncellements sur les quais du port de commerce de Bordeaux. Ces racines sont flexibles, fibreuses, d'un jaune brillant, à l'intérieur, d'un goût agréable très sucré.

Les bonbons sont faits de pâte de réglisse à partir du jus épaissi de la racine, c'est la radix glycyrrhizae de la pharmacopée. Quant au jus, il est préparé par ébullition des racines écrasées. Cette industrie survit encore sur les régions côtières de la Méditerranée.

L'analyse chimique de la réglisse donne;

- 48 % d'eau
- 2 % de cendres
- 0,5 à 1 % de lipides
- 30 % d'amidon
- 5 % de sucres réducteurs
- un principe amer: la mannite
- du saccharose, et la glycyrrhizine,
- composé polyterpénique, sur lequel

nous reviendrons plus loin.

Il semble bien que l'usage de la réglisse en confiserie et en thérapeutique remonte à très loin. On l'a utilisée, on l'utilise encore, comme médicament antispasmodique, anti-ulcéreux, anti-inflammatoire en dermatologie, anti-rhumatismal en association avec la phénylbutazone: mais dans ce cas, PERREAU et BESSON ont pris soin de n'utiliser qu'une réglisse déglycyrrhizinée afin d'éviter son action hormonale tout en lui conservant ses propriétés de protection de la muqueuse gastrique.

Par contre, les accidents tant de type hypokaliémique que d'allure hormonale ne semblent avoir été décrits que récemment; il faut se rappeler en effet que l'aldostérisme et le syndrome de CONN sont de connaissance relativement récente; et que même en ce qui concerne le métabolisme potassique et ses perturbations, des acquisitions décisives ont été faites cette dernière décennie.

Toujours est-il que nos recherches bibliographiques ne nous ont pas permis de remonter plus loin que 1950 avec le travail de MOLHUYSEN qui décrit un extrait de réglisse à action "desoxycorticostérone-like". La même année, les auteurs belges BORST, BLOMHERT en collaboration avec le même MOLHUYSEN montrent que l'ingestion d'extrait de réglisse peut provoquer une perte en eau et en électrolyses. Ces constatations biochimiques sont confirmées en 1951 par l'efficacité de l'extrait de réglisse dans le traitement de la maladie d'Addison, signalée par GROEN, PELSER

WILLERBRAND et KAMMINGA. ROUSSAK en 1952 rapporte un cas d'alcalose hypokaliémique d'évolution mortelle chez un malade recevant un traitement de réglisse et de P.A.S. l'auteur insiste sur les manifestations tétaniques déclenchées par l'hypokaliémie profonde.

A nouveau PELSER et collaborateurs, en 1953 publient les résultats thérapeutiques obtenus chez les Addisoniens par la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique.

CARD, MITCHELL et collaborateurs, en 1953 encore, insistent sur l'action de la réglisse et de ses dérivés sur le métabolisme de l'eau et du sel; selon BORST, la réglisse et la cortisone agissent de façon synergique dans la maladie d'Addison et dans la maladie de Simmonds; SCHULZE en 1954 décrit l'action de l'extrait de réglisse, tandis que HUDSON MITTELMAN et PODBERECEC utilisent la glycyrrhizine chez les sujets ayant subi une surrenalectomie bilatérale. Les propriétés pseudo-hormonales de la réglisse sont donc désormais bien établies.

CALVERT constate l'efficacité d'un traitement au long cours de ses malades Addisoniens par un extrait de réglisse; puis à nouveau, en 1955, GALAL insiste sur les effets de l'acide glycyrrhétinique sur le métabolisme hydro-électrolytique. L'année suivante, LOUIS et CONN disposent de l'acide glycyrrhizinique, principe électrolytique actif de la réglisse, ils en décrivent l'action sur le métabolisme hydro-électrolytique, mais aussi sur l'axe hypophyso-surrénalien chez l'homme. Amédée BERNARD, en 1958, signale "un effet inhabituel de la réglisse utilisée comme laxatif": une malade présente des oedèmes importants et récidivants à la suite de l'absorption de réglisse pour lutter contre une constipation opiniâtre. BERNARD attribue ces oedèmes à l'acide glycyrrhétinique qui agirait sur le métabolisme électrolytique, sodium et chlore et de l'eau, à la façon de l'aldostérone mais pas de même manière; le point d'impact de son action serait le tube rénal et peut-être aussi la cellule intestinale, dont la polarité pour les électrolytes serait modifiée.

La même année 1958, GIRERD et collaborateurs réussissent à provoquer expérimentalement une hypertension et une lésion cardiovasculaire et rénale par la réglisse et la glycyrrhizine ammoniquée; ces auteurs insistent sur le retentissement endocrinien de l'hypertension par réglisse.

Les dyskaliémies de toutes étiologies sont envisagées en 1959 par MOLLARET, GOULON et TOURNILHAC, en particulier pour leurs manifestations paralytiques; PERRIER en 1960 cite un cas de dénutrition psychogène par abus de laxatifs, entraînant une forme particulière d'hypokaliémie. MOLLARET et collaborateurs observent une quadriplégie avec hypokaliémie et alcalose métabolique chez un éthylique resté potomane pendant un internement dans un asile psychiatrique: potomanie qui l'a amené à ingérer pendant plusieurs semaines de grandes quantités d'eau édulcorée avec de l'extrait de réglisse. GIROIRE en 1961 apporte une nouvelle observation de paralysies hypokaliémiques après ingestion excessive d'extrait de réglisse; en Suisse, JENVY fait des observations analogues, l'extrait de réglisse ingéré en excès ayant été associé à une eau bicarbonatée également prise en grande quantité.

GUENEL, BUREAU et MOREAU signalent en 1962 un nouveau cas de déplétion potassique sévère provoquée par l'extrait de réglisse. SALASSA et MATTOX font alors une intéressante constatation: la spironolactone inhibe l'activité minéralocorticoïde de la réglisse, dont les propriétés pseudo-hormonales sont ainsi vérifiées. PERREAU et BESSON utilisent sans risque le suc de réglisse et la phénylbutazone en pratique rhumatologique, mais il s'agit d'une préparation dépourvue précisément de ses effets DOCA. MINVIELLE en 1963 peut faire état de formes distinctes des accidents dans deux cas, il s'agissait de paralysies

avec hypokaliémie, et dans 25 cas, d'hypertension artérielle. Ce sont des éthyliques chroniques qui, dans les observations de CHODKIEWICZ et CLAY, avec HECAIN, ont présenté des paralysies hypokaliémiques après ingestion de quantités excessives d'extrait de réglisse. MACABIES expérimente sur le Rat les effets hypertenseurs de divers composés préparés à partir du suc de réglisse. VARAY et collaborateurs dans une belle étude expérimentale et clinique, établissent avec certitude la responsabilité d'une fraction des suc de réglisse qui déglycyrrhizinés, ne perturbent plus l'équilibre électrolytique. SUC rapporte un pseudo-syndrome de CONN apparu après absorption de quantités modérées de réglisse; mais il s'agissait d'un prostatique à fonction rénale perturbée. JOUPPE à propos de nouvelles observations, se demande s'il ne faut pas bannir les boissons à base de glycyrrhizine en milieu psychiatrique. En 1964 FREYCON signale des cas d'intoxication à la réglisse. L'année 1965 voit paraître toute une série de travaux importants sur le métabolisme normal et pathologique du potassium, travaux qui, sans envisager l'étiologie qui nous occupe ici, ne nous apportent pas moins des notions capitales éclairant le mécanisme des accidents observés. MILLIEZ et Ph. MEYER, SNIVELY, MOLLARET et GOULO, J. HAZARD surtout, H. BOUR, BERNADES et BONFILS, en sont les principaux auteurs. Et les accidents hypokaliémiques par glycyrrhizine se poursuivent, avec les cas de GROSS, DEXTER et ROTH, de SALVADOR qui observe une curieuse forme de *diminution* auriculo-ventriculaire type STOKES ADAMS. Dans le cas de RAUSCH STROOMAN (1968) une hypertension sévère s'est montrée réversible. Reprenant la physiopathogénie de ces complications de la glycyrrhizine, TOURNIAIRE se demande si cette dernière agit par stimulation de la corticosurrénale lorsqu'elle reproduit sur le plan biologique un syndrome de CONN.

Même à faibles doses, la glycyrrhizine paraît avoir des effets cardiovasculaires apparus dans une enquête épidémiologique menée par MILON et FROMENT dans la région lyonnaise, en 1968. LEFEBVRE envisage surtout les accidents hypertensifs de la réglisse, de même KOSTER qui, malgré la gravité des symptômes insiste sur la réversibilité; FROMENT verse cinq cas d'hypertension artérielle d'apparence essentielle, déclenchée par glycyrrhizine. Des faits analogues sont signalés en 1969 par MERCIER, par MENARD, SAFAR, LAGRUE et P. MILLIEZ.

Et voici maintenant nos observations personnelles.

-:-

III - Observations

-:-

(observations personnelles faites sur des malades de la consultation d'endocrinologie du Docteur MAMOU à l'hôpital de la PITIE).

Observation 1 - Monsieur A... Bernard, âgé de 23 ans, ouvrier fondeur, vient nous consulter à l'Hôpital de la Pitié, pour :

- une légère faiblesse musculaire à la marche, ou après **une station** debout prolongée;
- mais surtout la survenue brutale d'états syncopaux, dont il signale déjà trois épisodes au cours de son travail .

Il s'agit de pertes de connaissance passagères, de quelques minutes, précédées de quelques éblouissements, de tintements d'oreille. Mais il n'y a ni mouvements convulsifs, ni morsure de la langue, ni incontinence sphinctérienne .

L'examen de ce jeune homme, de bonne apparence physique, est entièrement négatif. La force musculaire est égale aux membres supérieurs et aux membres inférieurs. Les réflexes, la sensibilité sont **normaux**. Le réflexe cutané plantaire se fait normalement.

L'examen cardiovasculaire est négatif. La tension artérielle est à 13/8. Un électrocardiogramme donne un tracé normal. On trouve cependant un signe de Chvostek bilatéral,

sans signe de Trousseau, et l'épreuve de l'hyperpnée provoquée ne provoque pas de tétanie.

L'examen biologique permet de constater une urée sanguine, une cholestérolémie, une glycémie, une calcémie, une magnésémie parfaitement normales. Il en est de même de l'examen hématologique.

Nous sommes amené à considérer ce malade comme un spasmodophile, et nous le soumettons à un traitement à base de calcium, de vitamine D et de magnésium.

Revu trois semaines plus tard, le malade reste inchangé, les faiblesses musculaires, les tendances lipothymiques persistent.

C'est alors qu'un examen biologique plus complet nous revient avec les valeurs suivantes:

calcémie	5 mEq
natrémie	150 mEq
kaliémie	3,2 mEq

Il s'agit donc d'une hypokaliémie notoire, et dont nous allons chercher les causes habituelles:

- une lésion rénale; mais il n'existait aucun trouble clinique en sa faveur, et l'examen des urines, des fonctions rénales, est totalement négatif;
- une affection gastro-intestinale: mais il n'existe ni vomissements, ni diarrhée susceptibles de rendre compte de la déperdition potassique;
- un traitement intempestif: mais le malade déclare n'avoir pris ni laxatifs, ni lavements, ni diurétiques, ni corticoïdes.

- un hyperaldostéronisme primaire, plausible devant les faiblesses musculaires et l'hypokaliémie; toutefois manquerait l'hypertension habituelle dans le syndrome de CONN et il nous faudrait des renseignements sur le biochimisme urinaire.

Mais à ce moment de nos investigations, l'idée nous vient d'une intoxication à la réglisse, dont de nombreux travaux ont montré une similitude clinique et biologique avec les manifestations d'un hyperaldostéronisme primaire. Nous interrogeons donc Monsieur A... qui nous affirme ne pas prendre de bonbons de réglisse, ni de thérapeutique à base de glycyrrhizine, par exemple pour une affection gastrique. En poussant plus à fond l'interrogatoire, nous apprenons que le malade absorbe à son usine, depuis plus de quatre ans au cours de son travail, une boisson à base de réglisse, dite "Coco". La potomanie de notre malade, son intoxication lente et prolongée par absorption quotidienne de Coco expliquent parfaitement l'hypokaliémie constatée biologiquement et dans ses retentissements cliniques, faiblesse musculaire, syncopes. Il ne s'agit pas du grand syndrome complet, dominé par une hypertension artérielle importante, d'allure primaire, mais d'une forme fruste, au tableau clinique incomplet, se réduisant à une simple asthénie musculaire avec syncopes à répétition, à des crampes, des accès tétaniques, faisant inévitablement invoquer une spasmophilie: diagnostic démenti par l'échec de la calcivitaminothérapie D et du magnésium. Nous expliquons la situation à notre jeune malade qui, très coopérant, supprime l'absorption de Coco: la faiblesse musculaire et les lipothymies disparaissent en quinze jours, ce qui apporte la preuve la plus décisive de l'exactitude du diagnostic étiologique. Nous avons hâté la guérison en prescrivant du potassium

pour corriger plus rapidement l'hypokaliémie.

En résumé, une intoxication à la réglisse, remontant à quatre années, s'est manifestée chez un sujet jeune et sain par des syncopes et une certaine faiblesse musculaire. D'abord hésitant entre le pitiatisme, la spasmodophilie une affection neurologique au début, le diagnostic s'est précisé grâce à l'examen biologique révélant l'hypokaliémie et la notion de prises excessives quotidiennes de coco, boisson obtenue par décoction ou macération de racine de réglisse dans l'eau, et contenant de un à seize grammes pour 100 de glycyrrhizine. Rappelons pour l'anecdote que le nom de Coco a été donné à cette boisson parce qu'elle était primitivement servie dans une demi-noix de coco évidée servant de tasse.

Observation II - Madame M... Noémi, âgée de 50 ans, vient consulter à la Pitié pour une obésité progressive ayant débuté il y a deux ans. Cette femme en effet, présente une nette hyperpondérose: 75 kg pour une taille de 1 m.65.

Dès l'inspection de la malade, nous remarquons une bouffissure du visage, une infiltration des téguments. Elle accuse des névralgies faciales aggravées depuis un an, et des céphalées prédominant dans la région occipitale. Mais surtout il existe depuis peu des pertes de connaissance précédées de violentes céphalées.

Antécédents personnels. Nous relevons une hystérectomie pratiquée quatre ans plus tôt, des implants trois ans plus tard. A cette époque, la cholestérolémie a été trouvée nettement supérieure à la normale, et elle avait résisté à un traitement hypocholestérolémiant.

Examen clinique. Il révèle, outre l'infil-

tration des téguments, une hépatomégalie importante (18 cm) fermes, sans splénomégalie.

Examens biologiques. La numération formule sanguine donne 4.500.000 G.R.

8.000. leucocytes

dont 43 % polynucléaires neutrophiles.

La valeur globulaire est de 1,05

L'urée sanguine est à 0,40 g/litre

Le glucose sanguin à 0,85 g/litre

Le cholestérol à 4,80 g/litre

Dans les urines, on ne trouve ni sucre, ni albumine.

Le Kunkel-phénol donne 120 Unités Vernes, au lieu de la normale à 15-35. Le test de Gros est positif. Mais surtout un ionogramme montre

un sodium normal à 140 mEq

un potassium à 3,5 mEq

L'examen ophtalmologique montre un fond d'oeil normal, mais avec une tension artérielle rétinienne à 60 au lieu de la normale de 25-40

Un électro-encéphalogramme est **normal**.

L'iode protéique, le P.B.I. se révèlent normaux.

En somme, on trouve une hypercholestérolémie et surtout une hypokaliémie à 3,5 mEq. Il s'agissait de lui trouver une cause, mais en toute hypothèse, elle pouvait être considérée comme responsable des pertes de connaissance

Comme dans le premier cas, nous avons discuté différents diagnostics, pour les écarter aussitôt:

Il ne s'agissait certainement pas de spasmodophilie, puisqu'aucun signe n'était trouvé, non plus qu'une hypocalcémie; ni d'une insuffisance thyroïdienne, bien que, notre malade en offrit quelques stigmates cliniques et biologiques; il n'y avait pas davantage d'hypoglycémie. En somme, il fallait trouver une explication à l'hypokaliémie. Nous avons

pu exclure successivement par les examens et par l'interrogatoire, la notion d'une néphrite, celle d'un abus de laxatifs ou de diurétiques. Restait l'intoxication par la réglisse. Nous apprenons alors que cette malade, par crainte de prendre encore du poids, en absorbant des boissons alcoolisées, prenait deux litres de "Coco" par jour, qu'elle trouvait frais et agréable, et réputé sain et sans dangers.

La malade, très compréhensive, renonça à sa boisson préférée; et vit très rapidement disparaître ses malaises et ses myalgies.

En résumé, la boisson à base de réglisse, ingérée depuis deux ans en grande quantité, a pu être rendue responsable de prise de poids due aux oedèmes, de la rétention hydro-électrolytique, des algies et des lipothymies, c'est-à-dire en définitive de l'hypokaliémie. Cette forme est plus caractéristique que celle de la première observation, et correspond déjà à une ébauche d'hyperaldostéronisme type CONN, tout en demeurant fruste, et surtout normotensive.

IV - Formes cliniques

-:-

L'ingestion excessive de glycyrrhizine provoque une baisse de la kaliémie responsable de la plupart des symptômes cliniques observés. Cependant d'un cas à l'autre, des aspects varient, selon la prédominance de tel ou tel symptôme, selon aussi l'importance et la gravité de chaque manifestation.

L'expression clinique du déficit potassique est aujourd'hui bien connue; on sait qu'il existe des hypokaliémies par transfert, comme dans les paralysies périodiques, les paralysies familiales, et des hypokaliémies par déplétion digestive, ou rénale. L'intoxication par abus de réglisse appartient aux hypokaliémies par déplétion rénale, kaliurique.

La symptomatologie est cependant loin d'être uniforme: on observe des formes frustes, comme celles que nous avons rapportées plus haut; mais des formes plus complètes, plus graves sont possibles; paralysies, voire quadriplégie, hypertension artérielle, signes cardiaques; enfin, syndrome de perturbations hydro-électrolytiques, ~~connu~~, dans lequel interviennent des influences hormonales pouvant en imposer pour un hyperaldostéronisme de CONN.

Symptomatologie neurologique. L'hypokaliémie par déplétion provoquée par ingestion de réglisse ne s'installera que progressivement,

puisque la déplétion elle-même se sera lentement constituée. C'est pourquoi on observe une période prémonitoire plus ou moins longue, marquée par l'asthénie progressive, évoluant souvent d'une seule tenue. Mais plus souvent, on se trouve devant des accès intermittents d'aggravation, pouvant aller jusqu'à la constitution d'épisodes parétiques fugaces, de régression spontanée. Il serait évidemment intéressant de pouvoir diagnostiquer l'intoxication au stade initial de l'asthénie. Malheureusement celui-ci n'est reconnu que rétrospectivement, alors que des symptômes plus importants ont alerté le malade et l'ont incité à venir consulter.

A un degré de plus, ce sont les phénomènes paralytiques qui font leur apparition; c'est une véritable attaque, déclenchée par un effort; l'exposition au froid, la prise d'un médicament aggravant l'hypokaliémie jusque là méconnue et latente. Les paralysies peuvent se limiter à un membre; à un segment de membre même, sans répartition de systématisation. Des signes de tétanie sont parfois observés, attribuables sans doute plus à une alcalose métabolique, à une hypocalcémie associée, qu'à l'hypokaliémie. Le déficit moteur peut masquer les contractures méningées dont MOLLARET a observé un exemple. Le syndrome dit "méningite à nuque molle" doit faire rechercher d'urgence une hypokaliémie.

Les phénomènes paralytiques peuvent aussi prendre la forme de quadriplégies, plus alarmante encore que les paralysies flasques. Au niveau des membres atteints, le malade accuse une "faiblesse", des douleurs atypiques; l'examen neurologique peut objectiver une aréflexie plus souvent une hyporéflexie achilléenne et une hypoesthésie profonde.

Toutes ces manifestations neurologiques sont

rapidement réversibles à **partir** de la suppression de l'ingestion de réglisse et de la recharge potassique qui accélère le retour à la normale.

L'hypertension artérielle est considérée comme l'expression majeure de l'intoxication à la réglisse. Nous ne l'avons observé dans aucun de nos cas, et il faut savoir que l'évolution peut se faire chez un normotendu: MIN-VIELLE chez ses 27 malades, trouve deux fois un syndrome paralytique, et 25 fois une hypertension artérielle. Celle-ci a pour particularité d'être notée chez des sujets relativement jeunes, d'être bien tolérés, de donner lieu parfois à des paroxysmes hypertensifs, de comporter un test à la régistine négatif. L'hypertension considérée classiquement comme constante par certains auteurs, reste toujours au second plan. Toutefois elle a pu comporter des signes de sévérité, comme des hémorragies rétinienne. FROMENT indique que ses malades sont venus consulter pour une hypertension banale, mais élevée, avec des maxima de 170 à 210, des minima de 100 à 115; l'alerte est donnée par le jeune âge des sujets, ici entre 15 et 45 ans, contrastant avec un possible retentissement oculaire, rétrécissements artériolaires, oedème, hémorragies, exsudats rétiens. Parfois des céphalées violentes sont signalées, mais la maladie hypertensive ne comporte pas de complication invalidante, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, souffrance rénale; exceptionnellement, on note des syncopes.

Cependant au niveau cardiologique l'hypokaliémie va retentir sur la conduction et donc sur le tracé électrocardiographique. SALVADOR a observé un syndrome de STOKES ADAMS; la kaliémie était à 2,2 mEq/litre, donc très abaissée; et sur l'électrocardiogramme l'existence d'ondes U témoignait du retentissement des

troubles biochimiques sur le myocarde.

La réunion des divers symptômes que nous venons d'énumérer peut reproduire un syndrome d'aldostéronisme primaire de CONN: hypertension artérielle modérée, ou importante, mais dont le retentissement vasculaire reste modeste faiblesse musculaire, permanente, ou paroxysmique, revêtant un aspect de pseudo-paralysie céphalées, polydisie et polyurie, à prédominance nocturne; enfin altération de l'électrocardiogramme non pas du fait de l'hypertension artérielle, mais par les modifications de l'onde de repolarisation, dues à l'hypokaliémie: apparition ou accentuation de l'onde U, parfois inversion de l'onde T avec sous-déni-vellation de ST. Des oedèmes sont possibles, discrets ou plus importants. Nous reviendrons plus en détail sur ces analogies entre hypokaliémie par intoxication à la réglisse et syndrome pseudo-hyperaldostéronisme lorsque nous envisagerons la physiopathogénie des accidents observés.

V - Syndrome biologique

--:-

Dans tous les cas rapportés concernant des accidents attribuables à l'ingestion prolongée de quantités souvent excessives de réglisse et de ses dérivés; l'ionogramme est trouvé modifié et toujours dans le même sens, puisqu'au centre du syndrome on trouve une hypokaliémie.

Toujours inférieure à 3,5 mEq pour 1.000 la kaliémie est le plus souvent située autour de 2 mEq. Toutefois, l'importance de la chute du potassium sérique n'est pas en relation constante avec l'apparition des complications paralytiques. On peut observer celles-ci en présence de kaliémie modérément abaissée et, inversement, des hypokaliémies majeures peuvent ne pas s'accompagner de phénomènes neurologiques.

Dans les hypokaliémies par transfert du potassium, des liquides extra-cellulaires dans les cellules, on a pu invoquer un état pathologique particulier, favorisant; mais dans l'hypokaliémie par déplétion, qui est celle de l'intoxication par la réglisse, il s'agit d'une origine exogène et l'on ne saurait invoquer l'intervention de dispositions endogènes. Pourtant, puisque les paralysies ne sont pas uniquement sous la dépendance de l'hypokaliémie, il faut leur chercher des causes biochimiques adjuvantes.

La kaliurie est augmentée; parfois aussi, on

la trouve normale, voire basse. Elle semble elle aussi connaître des fluctuations plus ou moins étroitement liées aux manifestations neurologiques.

Les perturbations de l'équilibre acido-basique sont fréquentes au cours des hypokaliémies par déplétion, mais elles ne jouent pas forcément toujours dans le même sens. Sur 14 malades hypokaliémiques avec paralysies, MOLLARET trouve huit fois une alcalose hypochlorémique deux fois une acidose hypochlorémique. Selon CONN, les accès d'hypokaliémie paralytique sont précédés d'une rétention sodée, et d'une hyperaldostéronurie. Pendant l'accès, la natrémie est le plus souvent élevée, la récupération motrice coïncidant avec l'élévation de la natrurie, suivie d'une élévation de la kaliurie. La teneur du tissu musculaire en sodium est augmenté entre les attaques, la sécrétion d'aldostérone s'élève modérément, par intermittence, l'aldostéronurie s'élève avant l'accès paralytique, puis revient à son taux initial.

Ces observations ont été faites d'une part dans des cas extrêmes, alors que dans les intoxications par réglisse le plus souvent le syndrome biologique comme le syndrome clinique demeure modéré, d'autre part surtout dans les hypokaliémies par transfert. Et si l'on transpose les observations faites dans ces dernières aux hypokaliémies par déplétion celles qui sont provoquées par l'excès de réglisse paraissent dans l'ensemble quantitativement inférieures dans leur gravité et leurs modifications biochimiques.

Parmi les autres constatations biologiques, la phosphorémie semble avoir des fluctuations parallèles à celles de la kaliémie, avec abaissement au cours des accès paralytiques. La calcémie et la magnésémie ne sont pas

modifiées; c'est là un point important dans la recherche du diagnostic étiologique des manifestations tétaniques, parfois observées. En l'absence d'hypocalcémie, la tétanie, sur laquelle l'hypokaliémie exercerait plutôt une action empêchante, proviendrait alors plus vraisemblablement d'une alcalose métabolique.

Dans les cas où l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a été effectuée, la tolérance glucidique est apparue augmentée avec hypokaliémie au moment de la flèche d'hyperglycémie et diminution importante des polynucléaires éosinophiles (MOLLARET).

Prolongées, sévères, les déplétions potassiques risquent d'entraîner des altérations des fonctions rénales, avec polyurie, polydipsie: ce qui incite le sujet à boire davantage et donc d'aggraver encore l'hypokaliémie dans un cercle vicieux que seul le diagnostic étiologique pourra rompre.

VI - Physiopathogénie

-:-

La physiopathogénie du syndrome d'intoxication par la réglisse est dominée par deux ordres d'éléments:

- tout d'abord, les perturbations du métabolisme potassique.

- ensuite, le mécanisme d'action, DOCA-like des préparations contenant suffisamment de principe actif glycyrrhizine, ou ingérées suffisamment longtemps, pour que des déséquilibres se produisent, agissant les uns sur les autres, aussi bien au niveau du métabolisme hydro-électrolytique qu'au niveau des sécrétions hormonales corticosurrénales. Un cercle vicieux s'institue, qui non seulement s'entretient lui-même mais risque encore de progresser et d'aggraver un état initialement modéré. Si la prévention de ces accidents, dont la répétition se multiplie actuellement réside dans la suppression ou la modération de l'ingestion de réglisse, c'est surtout par une meilleure connaissance de la phase initiale des troubles qu'il faudra agir, avant que la situation ne devienne alarmante.

o

Métabolisme du potassium. Nous en rappellerons l'essentiel dans les conditions normales, puis nous verrons comment se présentent les perturbations en cas d'hypokaliémie par déplétion.

On sait que le potassium est un facteur constitutif essentiel de l'équipement enzymatique cellulaire sans lequel la vie n'est pas possible. C'est un électrolyte intra-cellulaire dont la concentration varie entre 100 et 160 mEq/litre d'eau cellulaire, et qui se trouve sous forme libre et sous forme fixée aux protéines, au glycogène, dans les muscles striés, le myocarde, les hématies. A cette **richesse** des cellules en potassium s'oppose la pauvreté des liquides extra-cellulaires en K⁺.

Les espaces extra-cellulaires, plasma, liquide interstitiel, qui représentent 10 à 20 % du poids du corps, ne contiennent que 2 % du capital potassique, soit 60 mEq environ. Ainsi de part et d'autre de la membrane cellulaire, il existe une grande différence de concentration potassique, différence liée à un phénomène actif: l'expulsion permanente du sodium hors d'une cellule normale.

Un régime alimentaire apporte quotidiennement 50 à 100 mEq, soit 2 à 4 g d'ions K⁺, avec des variations selon la composition des menus l'apport ne doit pas être inférieur à 12 mEq par jour. L'absorption se fait surtout au niveau du grêle, et concerne 90 à 95 % des quantités ingérées. Le potassium introduit dans l'organisme s'accumule passagèrement dans le foie, puis son taux augmente dans les muscles et les globules rouges, et diminue dans le plasma.

La régulation du métabolisme et de la répartition du potassium dans **les** limites physiologiques est assurée par de nombreux mécanismes dont les deux principaux sont:

les échanges entre secteur cellulaire et secteur extra-cellulaire,
l'élimination rénale.

Les échanges entre les deux secteurs se font dans les deux sens, selon la nature des perturbations à corriger.

entrée du potassium dans les cellules: après un apport massif de potassium, par voie orale ou veineuse, une partie passe immédiatement dans le milieu cellulaire, sans que la kaliémie s'élève;

au cours de la synthèse glucidique, des ions K^+ nécessaires, sont prélevés dans le secteur extra-cellulaire;

au cours de la synthèse protidique active l'entrée du K^+ augmente;

dans l'alcalose, les acides faibles des tampons cellulaires libèrent des ions H^+ qui passent dans le liquide extra-cellulaire et sont échangés avec des ions K^+ qui passent du plasma dans les cellules: phénomène qui se produit chaque fois que le pH s'élève, et qui explique la fréquente coexistence de l'alcalose et de l'hypokaliémie.

sous l'action des hormones corticosurrénales: l'aldostérone a pour principal effet de modifier le taux de transport et la distribution des ions Na^+ , K^+ et H^+ à travers les membranes cellulaires, ce qui favorise le passage du potassium du milieu extra-cellulaire vers le milieu intra-cellulaire, tandis que se produit un mouvement inverse pour le sodium et l'eau.

Sortie du potassium du milieu cellulaire - elle a lieu dans les circonstances suivantes:

- lors d'une carence alimentaire en potassium, ou lorsqu'une administration prolongée de solutés isotoniques dépourvus de potassium entraîne une hémodilution;

- lors de la glycogénolyse;

- lors de la contraction musculaire: une partie du potassium libéré momentanément par la cellule pénètre dans le foie avec l'acide

lactique et participe à la régénération du glycogène, une autre partie étant excrétée par le rein. Au repos, le potassium regagne le muscle avec le glucose;

- lors du catabolisme protéique, dans le jeûne prolongé, dans un traumatisme musculaire étendu, la destruction tissulaire libère environ 1 mEq de potassium pour 2 à 3 g de protéines catabolisées;

- lors d'une souffrance cellulaire, par anoxie, hémolyse, déshydratation, hypertonie osmotique extra-cellulaire;

- lors d'une acidose métabolique, ou gazeuse;

- lors de l'action de corticostéroïdes exogènes en excès, la déplétion potassique peut être intense, en particulier lorsqu'intervient un glucocorticoïde type cortisol; quant aux minéralocorticoïdes, et en particulier l'aldostérone, ils ont un effet à la fois cellulaire et rénal. Tous les cortico-stéroïdes, selon certains auteurs (STOLKOWSKI-et REINBERG) s'opposeraient à l'entrée du potassium dans le milieu cellulaire.

Le second grand mécanisme, après les échanges entre secteur cellulaire et secteur extra cellulaire, est l'élimination rénale, dont l'intervention est elle aussi, essentielle dans la régulation du métabolisme potassique. Selon les circonstances, la kaliurie augmente ou s'abaisse. De toutes façons, l'élimination rénale du potassium comporte trois temps successifs, la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire proximale par échange avec H^+ , grâce à l'anhydrase carbonique. L'excrétion tubulaire distale, par échange avec Na^+ .

Les circonstances dans lesquelles la kaliurie peut s'abaisser sont les suivantes:

- après un apport potassique insuffisant,

déplétions pures, alimentaires ou digestives la kaliurie va s'abaisser au-dessous de 10 mEq/24 heures, atteint des chiffres inférieurs à ceux de l'apport alimentaire et de la kaliémie. Pour que cette réduction kaliurique ait lieu, il faut des carences sévères, et très prolongées. La kaliurie ne redevient normale qu'après le retour à une kaliémie physiologique, plus importante dans ce rétablissement que le capital potassique total; on a donc envisagé l'existence d'un seuil plasmatique rénal de l'élimination potassique. La kaliurèse persiste par contre, importante, si l'hypokaliémie s'accompagne de perturbations métaboliques sévères, alcalose en particulier.

Dans les déplétions potassiques d'origine rénale, néphropathies et hyperaldostéronisme, la kaliurie reste normale ou augmentée malgré le déficit traduit par l'hypokaliémie. Une kaliurie inférieure à 10 mEq/24 heures correspond le plus souvent à une carence sévère et prolongée, alimentaire ou digestive; une kaliurie supérieure à 20 mEq/24 heures est plutôt en faveur d'une déplétion par fuite rénale.

Dans l'acidose, la kaliurie diminue, parce que les cellules tubulaires du rein sécrétant des ions H^+ les échanagent avec les ions Na^+ réabsorbés dans le liquide tubulaire.

Dans l'insuffisance surrénale, la surrénalectomie bilatérale, la capacité d'excrétion potassique s'effondre, la réabsorption tubulaire du chlorure de sodium tombe à 1 ou 2 % de sa valeur normale. Les anti-aldostérones, la spiro lactone, le triam térène, inhibent la réabsorption sodique dans la portion distale du tube rénal et provoquent la rétention potassique: c'est pourquoi, nous y reviendrons plus loin, la spiro lactone est indiquée dans le traitement des intoxications sévères par

réglisse, lorsqu'elles prennent l'aspect d'un hyperaldostéronisme sévère type CONN.

Il est donc des circonstances dans lesquelles se produit une hyperkaliurie:

- parce qu'il y a eu apport massif de potassium, et surtout si cet apport a été brutal, en une seule prise. La kaliurie s'élève pour tenter de maintenir une kaliémie normale; si l'apport potassique excessif est progressif et continu, l'excrétion rénale fait face à ces circonstances anormales, augmente et parfois arrive à dépasser dans son débit urinaire la quantité filtrée par le glomérule;

- dans l'alcalose, provenant d'une spoliation en acide chlorhydrique, vomissements abondants et répétés, aspirations gastriques non contrôlées, surcharge alcaline, par bicarbonate de soude, T.H.A.M., hyperventilation, administration d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, acétazolamide par exemple la kaliurie s'élève et ainsi aggrave l'hypokaliémie alcalosique. Entre l'excrétion urinaire de K^+ et la régulation acidobasique il existe donc des rapports physiologiques et physiopathologiques étroits;

- la kaliurie peut s'élever sous l'effet des hormones cortico-surrénales; l'aldostérone stimule les échanges entre ions Na^+ et ions K^+ dans les deux sens, et entre Na^+ et H^+ au niveau des tubes rénaux; d'où excrétion accrue de K^+ et réabsorption de chlorure de sodium. Chez l'individu normal, l'administration prolongée d'aldostérone augmente le Na^+ total des cellules, tout en diminuant le K^+ en milieu cellulaire et dans les espaces interstitiels. Les pertes potassiques sont compensées par la pénétration de Na^+ dans les cellules; ainsi se réalise une alcalose extra-cellulaire avec hypokaliémie, caractéristique de l'hyperaldostéronisme primaire que nous retrouvons

dans certaines observations d'intoxication par glycyrrhizine.

Dans la régulation du métabolisme potassique, au niveau des échanges trans-cellulaires comme au niveau de l'élimination tubulaire, on trouve donc comme éléments essentiels le rôle de la corticosurrénale d'une part, l'auto-régulation rénale d'autre part.

En ce qui concerne la corticosurrénale, c'est nous l'avons vu, l'aldostérone semble jouer le principal rôle en agissant et sur le milieu cellulaire et extra-cellulaire, et sur le mécanisme tubulaire. L'aldostérone elle-même se trouve sous l'action de stimuli qui en augmente la sécrétion. Ce sont d'abord les perturbations hydro-électrolytiques. En ce qui concerne le sodium et l'eau, l'apport en Na^+ d'une part, la volémie d'autre part, vont modifier le taux de sécrétion de l'aldostérone. En ce qui concerne le potassium, il a été établi que les déplétions extra-rénales s'accompagnaient d'une baisse de l'aldostéronurie si l'on restreignait les apports alimentaires en cet électrolyte. Inversement, toute surcharge en K^+ agit comme un excitant de la sécrétion de l'hormone et provoque une élévation de l'aldostéronurie.

La sécrétion d'aldostérone est également sous la dépendance du système rénine-angiotensine, puisque c'est à la jonction glomérulaire que s'élabore la substance stimulant la sécrétion d'aldostérone. Le facteur rénal contrôlant la sécrétion d'aldostérone a été identifié à la rénine. L'angiotensine elle, agit directement sur la sécrétion d'aldostérone dans le sens de la stimulation. Ce mécanisme rend compte de l'apparition de l'hypertension aldostéronisme ~~et de l'aldostéronisme~~ ~~et de l'aldostéronisme~~ ~~et de l'aldostéronisme~~.

Mais à côté d'une action régulatrice exer-

cée par la corticosurrénale par la voie de l'aldostérone, il existe une auto-régulation rénale de la kaliurie, comme le prouvent les modifications observées chez les surrénalectomisés en traitement substitutif permanent. L'excrétion du potassium est directement liée à la composition du plasma péri-tubulaire (ORLOFF et DAVIDSON, 1959), indépendamment de la composition du filtrat glomérulaire. Localement, interviendraient alors seulement la teneur en potassium et l'équilibre acido-basique du plasma baignant le pôle interstitiel des cellules tubulaires. Selon l'expression de J. HAMBURGER et G. RICHET, si ces faits se vérifient, on se trouverait en ce qui concerne l'excrétion du potassium devant un modèle d'auto-régulation rénale indépendante.

L'excrétion du potassium, essentiellement rénale, se fait donc par la sécrétion glomérulaire; la sécrétion tubulaire et un contrôle de cette dernière par l'aldostérone. Quant au rôle du potassium dans l'excitabilité neuromusculaire, il est pour nous de première importance puisque souvent, le syndrome d'intoxication par la réglisse se révèle par des phénomènes d'adynamie et de paralysie isolée, parfois même de quadriplégie.

L'ion potassium intervient dans les schémas qui lient l'excitabilité et la transmission des excitations aux charges ioniques de membrane des cellules support de la motricité: le myone, ou fibre musculaire, siège de la contractilité musculaire, et le neurone, qui contrôle un groupe de fibres musculaires et qui est responsable de l'excitabilité neuromusculaire.

Le raccourcissement du système contractile correspond à la transformation de la F-actomyosine en G-actomyosine, par intervention de l'acide adénosine-triphosphorique libérant

l'énergie nécessaire en se scindant en acide phosphorique et en acide adénosine-diphosphorique; la réparation se fait par la resynthèse de l'acide adénosine triphosphorique, l'énergie étant empruntée à la dégradation du glycogène. L'Ion K⁺ est indispensable à l'action de l'ATP sur l'actomyosine, en activant certaines réactions enzymatiques du catabolisme glucidique et aussi dans le clivage de l'acide phospho-pyruvique, enfin dans la reconstitution de la phosphocréatine à partir de la créatine.

Dans l'excitabilité neuro-musculaire, le potassium est également essentiel: dans la polarisation de la membrane au repos, dans la transmission de l'influx nerveux: le long de la fibre nerveuse, et au niveau de la synapse neuro-musculaire.

On comprend alors que dans les états de déficit potassique les symptômes prédominants soient:

- un état de faiblesse musculaire;
- des signes neuromusculaires, à type de faiblesse, diminution ou même abolition des réflexes tendineux; à l'extrême; le malade est couché, flasque, sans relief musculaire;
- des signes cardio-vasculaires, faiblesse du pouls, atténuation des bruits cardiaques;
- des signes gastro-intestinaux, avec vomissements, iléus paralytique;
- des signes respiratoires, avec respiration superficielle (BERGER). PATKIN, de Londres résume le syndrome neuromusculaire de l'hypokaliémie selon les trois dénominations des muscles:
 - syndrome des muscles lisses: constipation distension, iléus;
 - syndrome des muscles cardiaques, hypotension (au début), irrégularité du rythme, à l'extrême arrêt cardiaque;

-syndrome des muscles du squelette: faiblesse, hypotonie, paralysie.

Etant ainsi décrit le déficit en potassium son mécanisme physiopathogénique et ses expressions cliniques, telles qu'elles se **présentent** à des degrés divers dans le syndrome d'excès de glycyrrhizine, il nous faut maintenant préciser comment agit cette substance, quelles en sont les caractéristiques pharmacologiques et par quel mécanisme elle provoque l'apparition du syndrome.

o

La glycyrrhizine. Les confiseries et boissons incriminées dans les manifestations toxiques sont les suivantes, que nous indiquons avec leur teneur en suc de réglisse et en glycyrrhizine:

préparation	suc de réglisse en gr pour 100	glycyrrhizine en gr pour 100
bâtons, pastilles, plaquettes	25 à 50	6 à 12
gommes, bonbons	4	1
antésite		14
coco		16

d'après VOVAN DAVID, 1967

Pour que se produisent des manifestations pathologiques, il faut que les quantités ingérées aient été très importantes, c'est-à-dire que leur prise ait été très prolongée, des mois ou des années durant. Les cas observés sont soit sporadiques, soit groupés par exemple dans une collectivité de travailleurs

d'une même usine, où l'antésite, le coco, sont mis à leur disposition. Mais le pourcentage des individus présentant des manifestations pathologiques est toujours faible, et des facteurs favorisants ou adjuvants doivent nécessairement intervenir. Pour les mieux approcher, il nous faut donc voir ce qu'est la glycyrrhizine, et quelles en sont les propriétés pharmacologiques.

La composition chimique de la poudre de réglisse est la suivante:

<u>glucides</u> , soit	glucose	1,4 %
	saccharose	2,5 %
	mannitol et amidon	

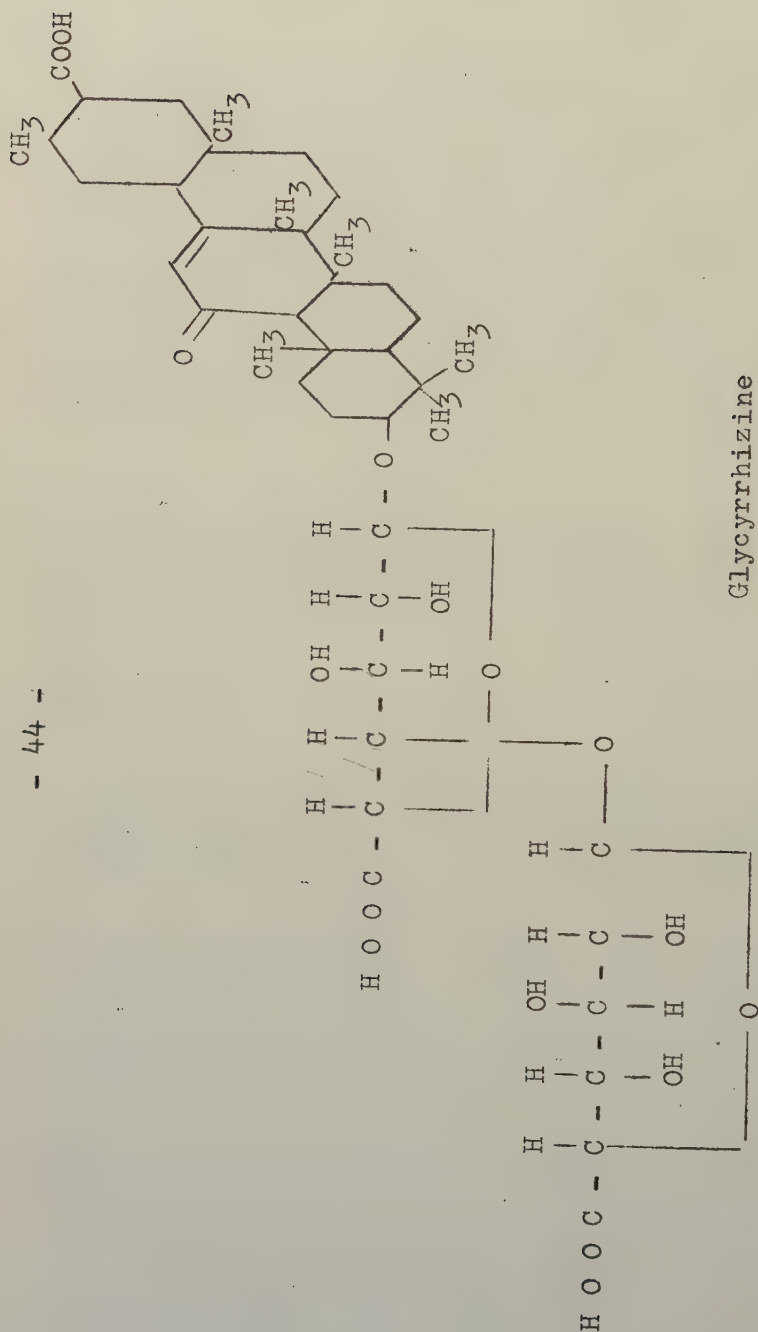
gommes et résines

<u>un acide aminé</u> :	asparagine	2 à 4 %
-------------------------	------------	---------

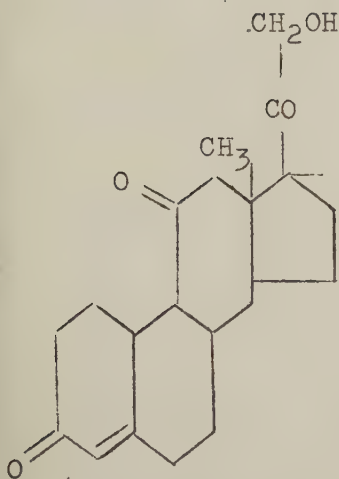
Glycyrrhizine, ou acide glycyrrhizinique, c'est un glycuco conjugué de l'acide glycyrrhétinique, dont le taux est variable, mais se situe autour de 10 % environ.

Les glucides, l'amidon, l'asparagine, n'ont aucun rôle physiologique important, surtout aux faibles concentrations qu'ils ont dans la réglisse. La saveur sucrée des préparations ne leur est pas due, elle provient de la glycyrrhizine.

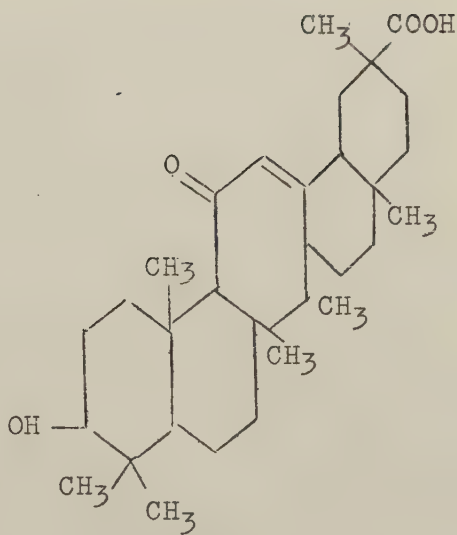
Certaines poudres de réglisse sont riches en gommes et en résines, et celles-ci auraient pu intervenir dans la survenue des accidents hypertensifs et oedémateux signalés. Lorsque l'extrait de réglisse est débarrassé de ses gommes et de ses résines, aucun accident ne survient (GUY ALBOT). Ces gommes et résines présentent des analogies avec les résines échangeuses d'ions, et l'on pouvait penser



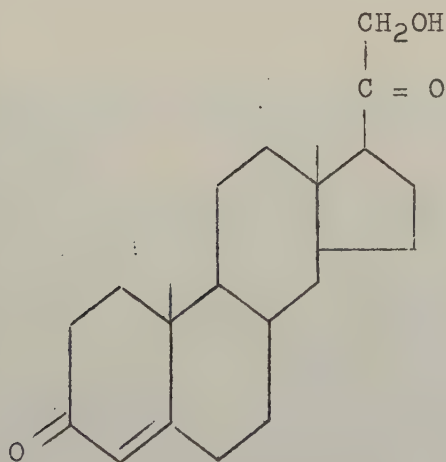
Glycyrrhizine



cortisone



acide glycyrrhétinique



désoxycorticostérone

qu'elles étaient les éléments actifs et nocifs des préparations de réglisse, par rétention d'ions K^+ et libération d'ions Na^+ . Mais par la suite, les propriétés de rétention sodique de l'acide glycyrrhétinique ayant été découvertes, c'est lui qui devait être considéré comme responsable.

La glycyrrhizine est un acide triterpénique polyméthylé, à fonction cétonique et alcool secondaire, sur laquelle est fixée un acide diuronique: deux molécules d'acide glycuronique, par sa fonction aldéhydique.

Insoluble dans l'eau, mais gonflant en sa présence et donnant un gel, la glycyrrhizine devient hydrosoluble sous forme de sels mono-ammoniacaux, calciques, ou potassiques. Sous l'effet de l'hydrolyse acide, la glycyrrhizine libère l'acide glycyrrhétinique que l'on peut alors purifier.

Il est donc nécessaire de préciser le rôle des dérivés de l'hydrolyse de la glycyrrhizine:

- 1° acides uroniques et acide glycuronique: par un mécanisme de conjugaison, ils interviennent dans les phénomènes de neutralisation de certains toxiques, phénols, alcools; ils semblent également responsables du pouvoir histamino-captant de la glycyrrhizine et même de la fixation de certaines bases aminées, putriscine, cadavérine qui, selon PARROT, interviennent dans la pathogénie de l'ulcus.
- 2° acide glycyrrhétinique: produit d'hydrolyse, c'est un corps blanc, insoluble dans l'eau, soluble en milieu alcalin, qui présente du point de vue de sa structure chimique des analogies frappantes avec la cortisone: en particulier = O sur le car-

bone II qui donne à ces dérivés cycliques des propriétés anti-inflammatoires. La présence de OH sur le deuxième carbone lui permet de se combiner facilement avec de nombreux corps

DELBARRE a eu le mérite démontrer que l'acide glycyrrhétinique joue un rôle important dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes, en s'opposant à la déshydratation et à la perte des électrolytes. Dans la maladie d'Addison, la dose d'un gramme par jour permettrait de remplacer le traitement par les corticoïdes, à condition qu'il s'agisse d'une carence corticotrope élective. Dans la majorité des cas, indique DELBARRE, l'acide glycyrrhétinique est surtout actif en ASSOCIATION avec les cortisoniques.

Action DOCA-like de la réglisse. Cliniquement, nous avons vu que les accidents par abus de réglisse pouvaient donner lieu à un syndrome reproduisant l'hyperaldostéronisme primaire de CONN, tandis que l'efficacité thérapeutique dans la maladie d'Addison rappelait l'action désoxycorticostérone. Troisième argument, les bénéfices obtenus dans le traitement de l'hypokaliémie par abus de réglisse par la spiro lactone, antagoniste de l'aldostérone

En 1958, Amédée BERNARD signalait "un effet inhabituel de la réglisse utilisée comme laxatif". Sa malade a présenté des oedèmes importants et récidivants à la suite de l'absorption de réglisse en plaque comme laxatif. Il attribuait ces oedèmes à l'acide glycyrrhétinique, qui agirait sur le métabolisme des électrolytes, Na et Cl et de l'eau à la façon de l'aldostérone; le point d'impact de l'action serait le tube rénal et peut-être aussi la cellule intestinale dont la polarité pour les électrolytes serait modifiée.

En 1964, SUC, GALINIER et collaborateurs, de

Toulouse, décrivent chez un homme de 72 ans un tableau clinique et biologique d'hyperaldostéronisme primaire, avec aldostéronurie anormalement basse: 1 microgr/24 heures. L'interrogatoire découvre que depuis trois mois le malade prend des doses modérées de réglisse: 35 grammes de glycyrrhizine. Le sevrage, l'apport de 1.000 mEq de potassium sous régime désodé sévère ont transformé en quatre jours le tableau clinique et biologique. L'existence d'une insuffisance rénale chez ce prostatique peut expliquer les perturbations sévères, déclenchées par des doses habituellement inoffensives de réglisse. D'autres cas ont été rapportés, expliqués par une pyélonéphrite chronique favorisant par une atteinte tubulaire élective la déplétion potassique. La compensation de celle-ci agit favorablement sur la lésion rénale.

L'action endocrinienne de la réglisse est essentiellement minéralotrope; mais il s'y ajoute une action hypophysaire mineure objectivée par la diminution de l'ACTH endogène et des 17 céstostéroïdes (CONN) une faible valeur oestrogénique (COSTELLO), enfin certaines propriétés anti-inflammatoires justifiant l'emploi de la réglisse en gastro-entérologie. Dès les premiers accidents thérapeutiques, lors de l'utilisation de médicaments contenant de la glycyrrhézine, on évoqua une action minéralotrope (MOLHUYSEN) bientôt confirmée expérimentalement mais à la rétention hydrosodée s'associait une hyperkaliurie qui, primitivement, n'avait pas attiré l'attention. L'effet DOCA-like de la réglisse est plus prolongé, l'élévation de la pression artérielle peut survivre à la suppression du produit, à moins qu'on ne prescrive un régime sans sel. CONN en 1956, MOLLARET en 1960, précisèrent les données métaboliques et endocriniennes de la réglisse. MINVIELLE en 1963, pouvait schématiser comme suit les accidents de type hyperaldostéronisme primaire de

la réglisse, cette forme n'étant pas toujours observée:

-syndrome clinique: oedèmes simples, ou avec hypertension artérielle, hypertension sans ou avec hypokaliémie. Modifications caractéristiques du tracé électrocardiographiques, parésies ou paralysies avec hypokaliémie.

-syndrome biologique: hypokaliémie, hypernatrémie, alcalose métaboliques; polyurie polydipsie; très basse densité urinaire, rétention de sodium de chlore, de H₂O. Kaliurie modeste pour CONN, forte pour MOLHUYSEN. La diminution du sodium et du chlore se retrouve dans la sueur. Enfin les dosages hormonaux montrent une aldostéronurie normale, une très faible diminution de l'ACTH et des 17-céto-stéroïdes selon CONN.

Quant au mode d'action de la réglisse, déclenchant des manifestations pathologiques chez les uns, bien toléré chez les autres, il est loin d'être élucidé. On arrive ainsi à supposer que tous les extraits ne sont pas nocifs.

- que des préparations identiques sont bien tolérées par les uns, mal tolérées par les autres, à doses égales. C'est ce qui a lieu en particulier en milieu usinier où quelques rares complications sont signalées parmi de très nombreux travailleurs utilisant la même boisson.

on arrive ainsi à la notion d'une réceptivité individuelle; nous relevons en effet plusieurs cas d'insuffisance rénale; et plus particulièrement tubulaire. Par ailleurs plusieurs observations concernent des malades psychiatriques, chez lesquels une potomanie s'est constituée, favorisant l'ingestion de plusieurs li-

tres de coco ou d'antésite par jour. Tel le cas de MOLLARET, GOULON et TOURNILHAC concernant un éthylique resté potomane pendant un internement dans un asile psychiatrique, ou encore l'étude de JOUPPE qui apporte deux indications intéressantes:

- le cas d'un syndrome hypokaliémique typique d'intoxication par la réglisse, avec évolution mortelle, chez un sujet traité par une forte dose de phénothiazine et grand buveur de coco;

- l'observation parmi 20 malades étudiés en détail et consommant une boisson à base de glycyrrhizine, d'un pourcentage anormalement élevé d'hypertendus; l'arrêt de la boisson ramenant rapidement les chiffres à des taux normaux. Ces communications ont incité la Société de Neuro-psychiatrie et de psychologie clinique de Clermont-Ferrand de formuler le voeu suivant:

Voeu : "la Société, vivement impressionnée par l'incidence pathologique de la glycyrrhizine sur les appareils musculaire et cardiovasculaire, dont l'un de ses membres a souligné la gravité, forme le coeur de voir interdire l'usage des boissons à l'extrait de réglisse dans les établissements psychiatriques".

On peut être frappé de la fréquence de l'éthylisme chez les sujets présentant ces accidents à la réglisse, ce que l'on a expliqué par une fragilité hépatique particulière chez ces malades. Le principe actif de la réglisse prend deux formes, la glycyrrhizine par hydrolyse libère deux molécules d'acide glycuronique et de l'acide glycyrrhétinique: c'est la forme conjuguée du produit actif; la seconde forme étant la forme libre du produit actif. Or le foie joue un grand

rôle dans le mécanisme de désintoxication ; chez l'insuffisant hépatique, en particulier éthylique, l'absorption massive de réglisse va en quelque sorte déborder le seuil hépatique de détoxification, abaissé chez l'éthylique chronique.

Dernière hypothèse également séduisante, les sécrétions hormonales physiologiques seraient en quelque sorte potentialisées par la réglisse, et créeraient ainsi des états hyper-hormonaux, qualitativement plus que quantitativement allant à l'extrême jusqu'à la réalisation d'un syndrome de CONN.

-:-

VII - Diagnostic et Traitement

-:-

Dans une grande partie des cas, on se trouve devant une hypertension artérielle d'apparence essentielle. Ou encore, devant des accidents lipothymiques répétés, une asthénie progressive, des phénomènes parétiques, chez un sujet normotendu. Enfin, certaines intoxications par la réglisse se présentent comme un hyperaldostéronisme primaire.

Devant toutes ces manifestations, il est bien évident que des examens biologiques systématiques sont entrepris, qui vont faire découvrir l'hypokaliémie. Reste alors à en porter le diagnostic étiologique, obtenu plus ou moins facilement par l'interrogatoire du malade. Nous avons vu que les substances incriminées étaient les bâtons, pastilles et plaquettes, les confiseries sous forme de gommes, de bonbons, les boissons surtout, antésite et coco dont la teneur en glycyrrhizine est élevée, 14 à 16 grammes pour 100 et habituellement l'ingestion large, de l'ordre d'au moins deux litres par jour. On saura donc préciser la durée et l'importance de l'intoxication, l'imprégnation étant le plus souvent massive et prolongée. MILCN ET FROMENT ont procédé à une enquête épidémiologique chez 34 ouvriers de l'usine de Pierrelatte, qui consommaient chaque jour la valeur de 0,5 g de glycyrrhizine depuis deux à dix ans. Comparés à des sujets témoins de même âge et de même indice pondéral, ces ouvriers

n'ont présenté aucune anomalie tensionnelle ou électrolytique, CUTZACH chez 47 sujets d'un âge moyen de 40 ans, travaillant à la chaleur et ingérant chaque jour entre 1/2 et deux litres de coco dilué, n'a observé que trois cas d'hypertension artérielle modérée où le rôle éventuel de la glycyrrhizine semble très discutable. Il faut donc éviter dans le diagnostic les erreurs par excès, comme d'ailleurs les erreurs par défaut. On saura penser à cette intoxication devant certains caractères épidémiologiques ou cliniques. L'ingestion de réglisse ou d'antésite est souvent une habitude familiale, en particulier dans les pays chauds du bassin méditerranéen. La profession joue également un rôle: l'antésite est distribuée dans certaines usines comme boisson non alcoolisée. On la propose également au décours des désintoxications alcooliques, mais ici la possible potomanie des malades a pu entraîner des ingestions excessives et des accidents. Un contexte psycho-affectif particulier est parfois constaté, la prise de réglisse ayant pour but de supprimer une habitude ancienne d'abus de tabac ou d'alcool.

Au cours du bilan d'une hypertension artérielle, d'un syndrome d'allure d'hyperaldostéronisme, de manifestations parétiques, d'une asthénie inexplicquée, la notion d'ingestion excessive de réglisse doit suffire à établir le diagnostic étiologique et à obtenir la guérison rapide et définitive des troubles. Mais une susceptibilité individuelle au toxique ou à ses effets métaboliques, doit être recherchée. Le malade sera suivi au cours des mois et même des années qui suivent la suppression de la réglisse, afin de savoir si une hypertension artérielle ne va pas ultérieurement se développer. La glycyrrhizine n'aurait alors été qu'un test d'hypertension artérielle provoquée chez un sujet préalable-

ment fragilisé. La recherche d'une hérédité hypertensive nous paraît nécessaire, et si les chiffres ne reviennent pas à la normale après la cessation de l'intoxication, une autre cause, rénale surtout, doit être suspectée, jusque là latente, elle aura été démasquée par la prise de glycyrrhizine.

Il faut donc poursuivre la surveillance du sujet, s'il y a hypertension, l'hypokaliémie dépendant soit de l'intoxication, soit d'un hyperaldostéronisme secondaire, réalisant une hypertension maligne, soit enfin d'un traitement diurétique recourant aux dérivés thiazidiques: si l'on traite ainsi l'hypertension sans avoir décelé son étiologie, l'intoxication par la glycyrrhizine, des conséquences graves sont possibles: l'hypertension artérielle résiste au traitement, une hypokaliémie majeure s'installe, entraînant des phénomènes paralytiques, des troubles du rythme cardiaque, et l'évolution peut devenir sévère, voire fatale, ce qu'aurait évité un interrogatoire bien conduit objectivant l'intoxication.

Puisqu'on se trouve devant un hyperaldostéronisme primaire de CONN, il est logique, et d'ailleurs efficace, de recourir à l'administration de spirolactone, antagoniste de l'aldostérone (SALASSA); il faut remarquer que rares sont les auteurs qui ont utilisé la spirolactone, les manifestations cliniques et les perturbations biologiques étant très réversibles à la suppression du toxique.

De même, on pourra hâter la correction du déficit potassique par l'administration de l'électrolyte en chlorure de potassium par voie buccale. Mais il faut être prudent dans la posologie comme dans le choix de la correction, la fréquence de l'alcalose en cas d'hypokaliémie devant également été retenue.

Mieux vaut sans doute, dans la majorité des cas, faire l'épreuve qui consiste à supprimer l'ingestion du toxique et à surveiller le malade, dont l'amélioration clinique et biologique est habituellement de règle dans un très court délai de temps.

-;-

VIII - CONCLUSIONS

-:-

- I - A l'occasion de l'observation de deux syndromes hypokaliémiques en rapport avec une prise excessive et prolongée de réglisse, se manifestant par une asthénie des syncopes, des phénomènes parétiques; nous avons repris dans son ensemble le problème des intoxications par la glycyrrhizine, principe actif des extraits de réglisse.
- II - Les propriétés pharmacologiques de la réglisse, connues depuis longtemps; ont été utilisées en thérapeutique, gastro-entérologie (maladie ulcéreuse surtout), endocrinologie (maladie d'Addison). On avait en effet été frappé par la parenté structurale chimique entre glycyrrhizine et DOCA, et par des effets hormonaux identiques, expliquant la possibilité de voir se constituer, dans l'intoxication par la réglisse, un syndrome rappelant l'hyperaldostéronisme primaire de CONN. Toutefois l'élément biochimique essentiel dans l'intoxication est l'hypokaliémie responsable des manifestations neuro-musculaires et hypertensives.
- III - A l'intérêt théorique, physiopathogénique, de l'intoxication par la réglisse s'ajoute un intérêt pratique évident: bien que relativement rares, ces accidents doivent être connus, si l'on veut éviter

des erreurs de diagnostic devant une hypertension artérielle d'allure essentielle devant un syndrome neuro-musculaire hypokaliémique, devant un hyperaldostéronisme L'interrogatoire permettra de déceler une étiologie aux accidents, mais le diagnostic devra être prudent afin d'éviter les erreurs par excès ou par défaut. Un facteur favorisant est à rechercher à l'origine de l'intoxication, atteinte de la fonction rénale, éthylisme plus ou moins bien guéri, s'accompagnant de potomanie, affections psychiatriques, etc..

IV - Le diagnostic établi, la suppression de l'ingestion des produits toxiques assure généralement la disparition rapide et complète des troubles. En cas de besoin, on saura accélérer et favoriser la guérison par une recherche en potassium, par l'administration de spirolactone, antagoniste de l'aldostérone sécrétée en excès. Mieux vaut cependant, chaque fois que possible adopter une attitude prudente en surveillant le malade simplement sevré du toxique; surveillance qu'il sera avisé de prolonger quelques mois, une hypertension artérielle tardive, révélée par l'intoxication, étant toujours possible chez ces malades certainement prédisposés aux accidents observés.

-:-

Vu :

Le Président :
Signé : H. BRICAIRE

Vu :

Le Doyen honoraire
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BERNADES P. , BONFILS S.

Les hypokaliémies des pertes digestives

Revue du Praticien, 1 nov.1965 15 p.3687-3692

BERNARD A.

Un effet inhabituel de la réglisse utilisée comme laxatif

Soc. Gastro-Entérol. Littoral Médit. 25 mai 1958

BORST J.G.G., BLOMHERT G., MOLHUYSEN J.A.,

GERBRANDY J., TURNER K.P., DE VRIES A.

La perte en eau et en électrolytes provoqués par l'ingestion d'extrait de réglisse

Acta. Clin. Belgica 1950 5 p.405-410

BORST J.G.G., TEN HOLT S.P., DE VRIES A.,

MOLHUYSEN J.A.

Synergetic action of Licuorigice and cortisone in Addison's and Simond's disease

Lancet 4 avril 1953 I, p.657-663

BOUR H.

Le potassium

Revue du Praticien 1 nov. 1965, 15 p.3623-3624

CALVERT R.J.

Liquorigice extract in Addison's disease ; succesfullong termtherapy

Lancet 17 avril 1954 I, p.805-807

CARD W.I., MITCHELL W., STRONG J.A., TAYLOR

F.R.N. , TOMPSETT S.L., WILSON J.M.C.

Effects of licorigice andits derivatives en salt and watermetabolism

Lancet 1953 I p.663-665

- HODKIEWICZ S.P., CLAY S., HEGAIN H.
Deux nouvelles observations de paralysies avec hypokaliémie secondaires à l'ingestion excessive d'extrait de réglisse chez des éthyliques chroniques
Revue Neurol. 1963 108 p.324-326
- CONN J.W., ROVNER D.R., COHEN E.L.
Hypertension, hypokaliemia, aldosteronopenia and suppressed plasma renin activity
Journ. Am. Med. Assoc. 12 août, 1968, 205 p.482-496
- CONTE L., BODIN F.
Les diarrhées chroniques cachectisantes par prise prolongée de laxatifs (A propos de deux cas)
Presse Méd. 1964 72 p.437-440
- FREYCON F., BERTRAND J., LEVRAT B., JEUNE M.
Intoxication à la réglisse
Lyon Méd. 1964 12, p.745-773
- FROMENT A., DUPONT J.C., MILON H., FROMENT R. PIANTE M.
Glycyrrhizine et hypertension artérielle d'apparence essentielle (cinq observations)
Arch. Mal. Coeur 1968 61 p.637-644
Lyon Méd. 1968 219 p.1835-1838
- GALAL E.E.
The effects of glycyrrhonic acid on salt and water metabolism.
Brit. Journ. Pharmacol. 1955, 10, p.305-307
- GIRERD R.J., RASSAERT C.L., DI PASQUALE G.D. KROC R.L.
Production of experimental hypertension and cardiovascular-renal lesion with licorice and ammoniated glycyrrhizin
Am. Journ. Physiol. 1958 194 p.241-250
Endocrine involvement in licorice hypertension ibid. 1960, 198 p.718-722

GIROIRE

Nouvelle observation de paralysies avec hypokaliémie par ingestion excessive d'extraits de réglisse.

Revue Neurol. 1961 104 p.539-543

GROEN J., PELSER H., WILLERBRANDS A.F., KAM -
MINGA C.F.

Extract of liquorice for the treatment of Addison's disease

New England Journ. Med. 1951 244 p.471-480

GROSS E.G., DEXTER J.D., ROTH R.G.

Hypokalemia myopathy with myoglobinuria associated with Licorice ingestion

New Engl. Journ. Med. 17 mars 1966 274 p.602-606

GUENEL J., NICOLAS G., BUREAU O., HOREAU J.

Un nouveau cas de déplétion potassique sévère provoquée par l'extrait de réglisse

Soc. Néphrologie 7 mai 1962

HAZARD J.

Le potassium en biologie et en thérapeutique

Expans. Scient. Paris 1954 1 vol.223 pp

HAZARD J.

Le potassium dans l'organisme: répartition, métabolisme et régulation

Revue du Praticien 1 nov. 1965 15 p.3627
3637

HUDSON P. B., MITTELMAN A., PODBEREZEC M.

Use of glycyrrhizine after bilateral adrenalectomy

New Engl. Journ. Med. 14 oct. 1954 251 p.641-646.

JENNY M.

Hypokaliémie et alcalose par ingestion abusive d'extrait de réglisse et d'eau bicarbonatée

Schweiz. Med. Woch. 29 juil. 1961 91 p. 969
875

JOUPPE J.

Faut-il bannir des hôpitaux psychiatriques les boissons à base de glycyrrhizine?

Soc. Neuropsych. Psychol. Clin. Clermont-Ferrand, 15 mars 1964.

KOSTER M., DAVID G.K.

Reversible severe hypertension due to licorice ingestion.

New Engl. Journ. Med. 20 juin 1968 278
p. 1381-1388

LEFEBVRE, MARC AURELE J.

Licorice and hypertension

Canad. Med. Assoc. Journ. 3 août 1968, 99
p. 230-232

LESTRADET H.

Potassium et nutrition

Ann. Hyg. Langue Française juill sept
1968 4 p. 17-19

LOUIS L.H., CONN J.W.

Preparation of glycyrrhizinic acid the electrolyte active principle of licorice, its effects upon metabolism and upon pituitary-adrenal function in man

Journ. Lab. Clin. Med. Janv 1956 47 p. 20-28.

MACABIES J., BARBE A., ORSETTI A., CRISTOL P.

Action hypertensive chez le Rat normal de divers composés préparés à partir du suc de réglisse

C.R. Soc. Biol. 1963 157 p. 2255-2256.

MENARD J., SAFAR M., LAGRUE G., CUTZACH R.,
MILLIEZ P.

Hypertensions artérielles par ingestion
exagérée de glycyrrhizine
Immexnov 1969 p.1347-1352

MERCIER J., STAHL A., VOVAN L.

La réglisse exerce-t-elle des effets
nocifs?

Revue Française de Diététique 1969 13
p.9.

MILLIEZ P., MEYER Ph. , SAMARCQ P.

Le syndrome de Conn; Etude analytique de
neuf observations.

Acquisitions Médicales récentes 1965
Paris Exp. Scientif. éd.

MILON H., FROMENT A.

Effets cardiovasculaires de la consom-
mation de faibles doses de glycyrrhizi-
ne. Résultats préliminaires obtenus au
cours d'une enquête épidémiologique
Revue Lyonnaise Méd. 1968 17 p.781-788

MINVIELLE J., CRISTOL P., BADACH L.

L'abus de réglisse (glycyrrhizine). Ex-
pression clinique: paralysies avec hy-
pokaliémie (deux observations), hyper-
tension artérielle (25 observations).
Discussion physiopathologique
Presse Méd. 19 oct. 1963 71, p.2021-
2024

MOLHUYSEN J.A.

A Liquorice extract with desoxycortico-
stérone-like action
Lancet 23 sept 1950 II p.381-386

MOLLARET P., GOULON M., TOURNILHAC M.

Le problème des paralysies avec dyska-
liémies
Presse Méd. 5 déc. 1959 67 p.2137-2138

MOLLARET P., GOULON M., TOURNILHAC M.
Quadriplégie avec hypokaliémie et alcalose métabolique secondaire à l'ingestion massive et prolongée d'extrait de réglisse chez un psychopathe éthylique et potomane
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1-8
avril 1960 76 p.491-512

MOLLARET P., GOULON M., NOUAILHAT F.
Le syndrome d'hypokaliémie: schéma sémiologique et biologique d'ensemble.
Revue du Praticien 1 nov.1965 15 p.
3661-3672

PELSER H.E., FRENKEL M., VAN DER HEISE R.M.
GROEN J.
Comparative study of use of glycyrrhizinic and glycyrrhetinic acids in Addison's disease
Metabolism 1953 II p.322-332

PERREAU P., BESSON J.
Association du suc de réglisse à la phénylbutazone en pratique rhumatologique. A propos de 150 observations.
Presse Méd. 30 juin 1962 70 p.1581-1582.

PERRIER C.
Une force spéciale d'hypokaliémie; la dénutrition psychogène par abus de laxatifs
Revue Franç. Etudes Cli,Biol. 1960 5
p.797-807

RAUSCH-STROOMAN
Reversible severe hypertension due to licorice ingestion
New. Engl. Journ.Med. 12 sept 1968 279
p.606-610

ROUSSAK N.J.

Fatal hypokaliemic alkalosis with tetany
during liquorice and P.A.S. therapy
Brit. Med. Journ. 16 fév. 1952 I p.360-
361

SALASSA R.M., MATTOX V.R., ROSEVEAR J.W.
Inhibition of the "mineralocorticoid"
activity of licorice by spironolactone
Journ. Clin. Endocrinol. nov. 1962 22
p.1156-1159

SALVADOR M.M., GALINER F., BOUNHOURE J.P.
LESBRE J.P.

A propos d'un nouveau cas d'intoxication
par la glycyrrhizine de symptomatologie
clinique originale (pseudosyndrome de
Stokes-Adams par accès de fibrillation
ventriculaire)
Revue Méd. Toulouse 1967 3 p.407-412

SCHULZE E., FRANKE R., KELLER N.
Action de l'extrait de réglisse
Deut. Med. Woch. 23 avril 1954 79 p.716
719

SNIVELY W.D.
Déficit clinique en potassium
Presse Méd. 27 nov 1965 73 p.2929-2932

SUC J.M., GALINIER F., MILLET L., BENAZET J.
SALVADOR M., TON THAT HUNG

Pseudo-syndrome de CONN secondaire à l'ab-
sorption modérée de réglisse chez un ma-
lade présentant une hypertrophie prosta-
tique.
Soc. Méd. Chir. Pharm. Toulouse 24 nov
1964

TOURNIAIRE J., SASSART J., BIZOLLON Ch. VIN-
CENT M.

La glycyrrhizine agit-elle par stimula-
tion de la corticosurrénale? Stimulation

d'un syndrome de CONN par une intoxication à la glycyrrhizine

Revue Lyonn. Méd. 1968 17 p.786-792

VARAY A., BRIERE M., CHATONNET J., MENACHE Mlle

Etude de la déglycyrrhization des sucs de réglisse vis-à-vis de l'équilibre électrolytique

Presse Méd. 27 juill-3 août 1963 71, p.1715-1716

Table des Matières

	<u>pages</u>
I - Introduction	9
II- Historique	13
III- Observations	19
IV - Formes cliniques	25
V - Syndrome biologique	29
VI - Physiopathogénie	33
VII. -Diagnostic et traitement	53
VIII- Conclusions	57
Bibliographie	59

